

4/9 - (C) FILE HCAPLUS
STN CA Caesar accession number : 1924
AN - 1980:215638 HCAPLUS
DN - 92:215638
TI - 3-Benzoyloxy-19-nor-20-hydroxymethylpregna-1,3,5(10)-triene
IN - Morita, Yoshimi; Shirasaka, Tadashi
PA - Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Japan
SC - Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.
CODEN: JKXXAF
DT - Patent
LA - Japanese
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN -	JP54117455	A	19790912	JP 1978-23916	19780302
	JP61001034B	B	19860113		
AB -	Stirring 629 mg 3-hydroxy-20-(hydroxymethyl)-19-norpregna-1,3,5(10)-triene and 9.6 mL 5% aq. NaOH with 843 mg BzCl 2 h at room temp. gave 45% I.				
GI -					

[--00000626]

IT ***73271-88-2***
RL: RCT (Reactant)
(benzoylation of)
RN 73271-88-2 HCAPLUS
CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-triene-3,21-diol, 20-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.
[--00000627]

IT ***73271-90-6P*** ***73671-81-5P***
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)
RN 73271-90-6 HCAPLUS
CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol, 20-methyl-21-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.
[--00000628]

RN 73671-81-5 HCAPLUS
CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-triene-3,21-diol, 20-methyl-, 3-benzoate (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.
[--00000629]

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—117455

⑬Int. Cl.²
C 07 J 9/00 //
A 61 K 31/575

識別記号
A E E

⑭日本分類
16 D 619
30 G 141.3
30 H 71

庁内整理番号
6667—4C
6617—4C

⑮公開 昭和54年(1979)9月12日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑯新規19—ノルステロイド誘導体

東京都世田谷区深沢四丁目32番
7号

⑰特 願 昭53—23916

⑱出 願 人 三菱化成工業株式会社

⑲出 願 昭53(1978)3月2日

東京都千代田区丸の内二丁目5
番2号

⑳発 明 者 森田良美

㉑代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

横浜市緑区北八朔町1988番地52
白坂正

同

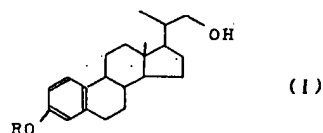
明細書の浄書(内容に変更なし)
明 細 書

1 発 明 の 名 称

新規19—ノルステロイド誘導体

2 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 一般式(1)



(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される3—アシルオキシ—19—ノル—
20—ヒドロキシメチルプレグナ—1,3,5(10)—トリエン。

3 発 明 の 詳 細 な 説 明

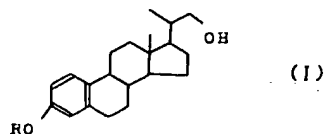
本発明は新規な19—ノルステロイド誘導体
に関するものである。詳しくは、3—アシルオ
キシ—19—ノル—20—ヒドロキシメチルプ
レグナ—1,3,5(10)—トリエンに関するものであ
る。

各種ステロイド誘導体は、副腎皮質ホルモン、
性ホルモンおよび蛋白同化ホルモン等として有
用なものが多いので、それらの合成のための容
易な方法の開発が望まれているし、また、新規
なステロイド化合物の製造も望まれている。

本発明者等は、これらの事情に鑑み、新規な
ステロイド化合物を合成すべく鋭意研究し、本
発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、

一般式(1)



(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される3—アシルオキシ—19—ノル—20
—ヒドロキシメチルプレグナ—1,3,5(10)—トリ
エンに存する。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明に係る化合物の前記一般式(I)においてRで示されるアシル基としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、オレオイル等の炭素数2~18の脂肪族アシル基およびベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、シクロヘキサノイル等の炭素環式アシル基等が挙げられる。

一般式(I)で示されるノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オール、の3-エステルとしては、例えば3-アセトキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-プロピオニルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ブチリルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-バレリルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、

3-ステアロイルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-パルミトイルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ベンゾイルオキシノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、例えば次の様な方法で製造することができる。

第1の方法としては、3-アシルオキシノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンを酸で加水分解する方法があげられる。

酸としては無機および有機の酸を広く使用することができるが通常は塩酸又は硫酸が最も簡単に用いられる。

通常は溶媒を使用し、溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、クロロホルム等があげられる。

これらの溶媒に該当する3-アシルオキシ

ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンをとかし、触媒量の酸を添加すればよいが、酸の添加方法としては、塩化水素ガス吹込み、濃塩酸、濃硫酸、又はこれを水で希釈した塩酸、硫酸水溶液(通常0.1規定~数規定)の滴下等が挙げられる。

反応温度は室温~100℃、通常、室温~60℃、反応時間は数分~数時間、通常、20分~3時間程度である。

この方法の原料となる3-アシルオキシノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンは本出願と同日付の出願に係る「アシルステロイド誘導体」に記載されているようにノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールを、塩基の存在下、カルボン酸無水物と反応させることにより製造できる。塩基としては、例えばピリジン、ピコリン、ジメチルアニリン、

トリエチルアミン等が挙げられる。また、カルボン酸無水物としては、一般式(II)



(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物、ラウリン酸無水物、パルミチン酸無水物、ステアリン酸無水物等の脂肪族カルボン酸無水物および安息香酸無水物、トルイル酸無水物等が挙げられる。

塩基の量は、ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常、等モル~100倍モル用いられる。

カルボン酸無水物の量は、ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常、等モル~10倍モル用いられる。

この反応の際には、反応に不活性な溶媒、例えばヘプタン、トルエン等の炭化水素、ジオキサン等のエーテル、クロロホルム等のハロゲン化

炭化水素等を存在させてもよい。溶媒の量は、上記塩基と合せて、ノルノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールノルノルに対し、通常ノルノルを用いられる。

反応温度は通常-20℃～溶媒の沸点、好ましくは-20℃～+60℃、もつとも好ましくは0℃～室温である。

反応時間は、通常、10分～10時間、好ましくは30分～数時間である。

反応後は、通常の有機化学の手法にしたがつて後処理し、例えば抽出、アルカリまたは水による洗滌、溶媒留去、ろ過、再結晶およびクロマトグラフィー処理等を適宜組み合わせ、目的とする3-アシルオキシノルノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエンを得ることができる。

本発明に係わる化合物を製造する第2の方法は、アシル基が芳香族アシル基の場合に用いら

れる方法で、ノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールを、アルカリの存在下、芳香族カルボン酸ハライドと反応させる。アルカリとしては、水酸化ナトリウムおよび水化カリウム等が挙げられ、また、カルボン酸ハライドとしては、安息香酸、トルイル酸、ナフトイル酸のクロリド、ブロミドおよびヨージド等が挙げられ、通常はカルボン酸クロリドを用いる。

アルカリの量は、ノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常、等モル～10倍モルであり、通常、30～300程度の水溶液として用いられる。

カルボン酸ハライドの量は、ノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常等モル～5倍モルである。

この反応の際は、反応に不活性でかつ水と均一溶液を作る有機溶媒、例えばテトラヒドロ

ラン(以下THFと略することがある)、ジオキサン等のエーテル等を存在させてもよい。溶媒の量は、ノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールノルノルに対し通常10～50程度である。

反応の際は、例えばノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールの溶液またはノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールとアルカリの混合溶液もしくはノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールとカルボン酸ハライドの混合溶液に、残余の反応成分を添加することにより行われる。

反応温度は通常-20℃～+100℃、好ましくは-20℃～+60℃、もつとも好ましくは0℃～室温である。

反応時間は、通常、10分～10時間、好ましくは30分～数時間である。

反応後は、第1の方法と同様に後処理すれば

よい。

これら2つの方法の原料となるノルノル-20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールおよびノルノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルブレンナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールは、例えば何れも参考例に示した様に20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,4-ジエン-3-オンを原料として製造することができる。

20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,4-ジエン-3-オンの製造法は公知であり、例えばアプライドマイクロバイオロジー(Applied Microbiology)23巻1号72-77頁(1972年、米国)や米国特許第3,684,657号、同3,759,791号各明細書に記載されている。また特開昭52-123184号及び同52-123185号明細書には20-ヒドロキシメチルブレンナー-1,4-ジエン-3-オンの改良された製造法が提案されている。

本発明に係る化合物は、そのもの自体として

女性ホルモン作用が期待される他、これをビリジン中、三酸化クロムにより酸化して3-アシルオキシ-19-ノル-20-ホルミルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンとし、これを常法によりビロリジンと反応させてC-20のビロリジンエナミンとし、これを重クロム酸ナトリウムで酸化して3-アシルオキシ-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これを酸性で加水分解して3-ヒドロキシ-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これを水酸化ナトリウム溶液中でジメチル硫酸と反応させて3-メトキシ-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これをエチレングリコール等と反応させてC-20のアセタールとし、これをいわゆるバーチ(Birch)還元によつてA還元を還元し、次いでメタノール中で塩酸処理することにより19-ノルプレグン-4-エン-3,20-ジオン(19-ノルプロゲステロン)に導くことができる。

体」の明細書に記載のある方法に準じて、炭化水素溶液中で熱分解して3-アシルオキシ-20-メチレン-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンとし、これをオゾン酸化して3-アシルオキシ-19-ノルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとしこれを前記の方法と同様に処理すればよい。

以下に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下の実施例によつて限定を受けるものではない。

参考例1

19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-3-オールの製造

乾燥THF 90 ml中に、1-メチルナフタレン 12.78 g (90ミリモル)、ジフェニルメタン 5.04 g (30ミリモル)を加え、アルゴン気流中で撹拌しながら、リチウム 9.37 g (13.5ミリモル)をこまかく切つて加えた。反応液は濃緑色になり、これを加熱還流させ

(これらの反応および19-ノルプロゲステロンについては、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサエティ(J. Am. Chem. Soc.) 73巻、3540頁 1951年(米国)、梅原干治、佐藤武雄共著ステロイドホルモン製剤生理臨床 IV 黄体ホルモン 556頁(昭和43年 南江堂社)およびコフエイ(B. Coffey)編 ロッズケミストリー オブカーボンコンパウンズ(Rodde's Chemistry of Carbon Compounds)第2版2巻 Dの部 244頁 1970年(オランダ国)を参照]

19-ノルプロゲステロンは黄体ホルモン作用が強く、皮下注射でプロゲステロンの4~10倍、経口投与でエチステロンの5倍の活性をもっていることが知られている。

また、本発明に係る化合物は次のような方法によつても19-ノルプロゲステロンに導くことができる。すなわち、3-アシルオキシ-19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンを、昭和53年2月24日付の本出願人の特許出願である「ステロイド誘導

から、THF 60 ml中 20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オン 4.928 g (15ミリモル)の溶液を30分かつて滴下した(緑色が脱色されないような速度)。ついで10分間還流したのち、室温に冷却しメタノール 20 ml、水 40 ml、および濃塩酸 20 mlを順次滴下した。得られた混合液を濃縮し、酢酸エチル約100 mlを加え水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、残渣にn-ヘキサン 150 mlを加えると油状物が析出した。上澄みをデカンテーションで除去し、残渣にクロロホルムを加えると19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールが析出した。す過、乾燥したところ収量0.63 g (20ミリモル)、収率13.3%であつた。

IR-スペクトル： ν_{max} 3300, 1250 cm^{-1} (フェノール性OH)

; 990 cm^{-1} (側鎖OH)、1600,

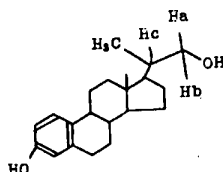
1500 cm^{-1} (芳香環)

マス・スペクトル： m/e 314(M^+), 213(ベースピーク), 160,

159, 133, 146, 55, 172

NMR-スペクトル: δ ^{DMF-d₂} at 80°C

- 8.5 ppm (1H, フェノール性 OH)
 6.4~7.1 (3H, A 環芳香族 H)
 3.4 (d-d, C₂₂-Ha, J_{Ha-Hb} 10.5 Hz, J_{Ha-Hc} 3.5 Hz)
 3.1 (d-d, C₂₂-Hb, J_{Hb-Ha} 10.5 Hz, J_{Hb-Hc} 6.5 Hz)
 1.0 (d, 3H, C₂₁-メチル)
 0.7 (s, 3H, C₁₈-メチル)



UV-スペクトル: λ ^{max} 2.72 nm

参考例 2

- (1) 20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オンの製造

シクロメタン 268.0 g に 20-ヒドロ

- (2) 19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールの製造

乾燥テトラヒドロフラン 90 ml 中に 1-メチルナフタレン 12.80 g (90 ミリモル)、ジフェニルメタン 5.05 g (30 ミリモル) を加え、アルゴン気流中で攪拌しながらリチウム 937 mg (135 ミリモル) を細かく切つて加えた。

反応液は濃緑色になり、これを加熱還流させながら、テトラヒドロフラン 35 ml 中、20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オン 6.20 g (15 ミリモル) の溶液を 40 分で滴下し、ついて 10 分間還流したのち室温に冷却し、メタノール 20 ml、水 40 ml を順次滴下した。得られた混合液を 6 N HCl で中和し (pH 7) 有機溶媒を留去したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を 5% 炭酸ソーダ水溶液で洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、酢酸

特開昭54-117455(5)

キシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オン 32.80 g (0.1 mol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 36.0 g (0.428 mol)、パラトルエンスルホン酸 200 mg を加え、還流冷却下に 5 時間加熱した。

反応液を 5% 炭酸ソーダ水溶液、次いで水で洗滌し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を留去した。油状の残留物を一夜放置すると結晶化した。これをローヘプタンで洗滌後ろ過し、20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オンの一次結晶 15.70 g を得た。母液を濃縮すると更に結晶が析出し、これをろ過して二次結晶 14.44 g を得た。

全体で 30.14 g (0.0731 mol) の 20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,4-ジエン-3-オン 収率 73.1% を得た。

エチルを留去すると油状の残留物が得られた。これにローヘキサンを加えローヘキサンを留去すると残留物は結晶化したのでこれをろ過し、ローヘプタンで洗い、19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールの白色結晶 3.02 g を得た。母液を濃縮して二次結晶 0.52 g を得た。

計 3.54 g (0.00882 mol) 収率 58.8%

実施例 1

3-ベンゾイルオキシ-19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンの製造

3-ヒドロキシ-19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン 6.29 g (2 ミリモル) を THF 5 ml に加え、5% 水酸化ナトリウム水溶液 9.6 ml (12 ミリモル) を加え、この溶液を水浴で冷却、攪拌しながら、ベンゾイルクロリド 8.43 g (6 ミリモル) を滴下した。水浴を取り去り室温で 2 時 2 分間

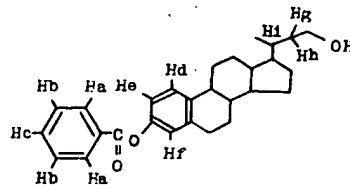
間攪拌したのち、反応液にエーテル-クロロホルム(3:2)溶液100mlを加え、5%重碳酸ソーダ水溶液、1N塩酸、水で順次洗滌してから、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を留去した。残渣は結晶化し、これをテトラヒドロフランから再結晶して3-ベンゾイルオキシ-19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン 374mg(0.894ミリモル)を得た。

収率 45% 融点 115-119℃
(再結晶母液は濃縮し、更に目的物を回収することができた。)

IR(KBr)

3220, 2900, 2850, 1730, 1595, 1485, 1445,
1260, 1215, 1165, 1145, 1075, 1060, 1020,
990, 900, 685cm⁻¹

NMR δ_{CDCl₃}
TMS



8.17 (2H, d, J_{H_a-H_b} = 6 Hz, H_a)
7.3~7.7 (3H, m, H_b, H_c)
7.30 (1H, d, J_{H_d-H_e} = 8 Hz, H_d)
6.84~7.02 (1H, m, H_e)
6.88 (1H, s, H_f)
3.67 (1H, d-d, J_{H_g-H_h} = 10 Hz,
J_{H_g-H_i} = 3 Hz, H_g)
3.39 (1H, d-d, J_{H_j-H_k} = 10 Hz,
J_{H_j-H_l} = 6 Hz, H_j)
1.09 (3H, d, J = 6 Hz, C₂₁-メチル)
0.72 (3H, s, C₁₈-メチル)

手 続 補 正 書 (方式)

昭和53年 6月 7日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

- 1 事件の表示 昭和53年特許願第23916号
- 2 発明の名称 新規19-ノルステロイド誘導体
- 3 補正をする者 事件との関係 出 願 人
(596)三菱化成工業株式会社
- 4 代 理 人 〒100
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
三菱化成工業株式会社内
(6806) 弁護士 長谷川 一
(ほか1名)
- 5 補正命令の 昭和53年5月30日(発送日)
日 付
- 6 補正の対象 「明細書」
- 7 補正の内容 明細 の 序 (特許庁変更なし)

